

## SURFACE-MODIFIED DRUG PARTICLE

**Publication number:** JP4295420 (A)

**Publication date:** 1992-10-20

**Inventor(s):** LIVERSIDGE GARY G [US]; CUNDY KENNETH C [US];  
BISHOP JOHN F [US]; CZEKAI DAVID A [US] +

**Applicant(s):** STERLING WINTHROP INC [US] +

**Classification:**






**- international:** A61K47/00; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/42; A61K47/48;  
A61K49/04; A61K9/107; A61K9/14; A61K9/51; A61K47/00;  
A61K47/32; A61K47/34; A61K47/42; A61K47/48; A61K49/04;  
A61K9/107; A61K9/14; A61K9/51; (IPC1-7): A61K47/32;  
A61K47/34; A61K47/42; A61K9/107; A61K9/14

**- European:** A61K47/48W14B; A61K49/04F8N; A61K49/04F8N2;  
A61K49/04H8P4S; A61K9/14H4; A61K9/14H6; A61K9/51;  
Y01N2/00

**Application number:** JP19920011226 19920124

**Priority number(s):** US19910647105 19910125

**Also published as:**

 JP3602546 (B2)  
 EP0499299 (A2)  
 EP0499299 (A3)  
 EP0499299 (B1)  
 US5145684 (A)

more >>

### Abstract of JP 4295420 (A)

**PURPOSE:** To obtain medicine particles having a particle size of submicron. **CONSTITUTION:** The medicine particles having an effective average particle size of less than about 400nm is provided by dispersing a medicine and a hard grinding vehicle in a liquid dispersion medium and subsequently wet-grinding the medicine. The application of a surface-modifying agent during or after the wet-grinding treatment enables the adsorption of the modifying agent to the surfaces of the particles. The particles form stable dispersions, and are useful for preparing pharmaceutical preparations high in bioefficiency.

---

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11) 特許出願公開番号  
特開平4-295420

(43) 公開日 平成 4 年 (1992) 10 月 20 日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/14	C	7329-4 C	
	9/107	B	7329-4 C	
	47/32	D	7329-4 C	
	47/34	D	7329-4 C	
	47/42	D	7329-4 C	

審査請求 未請求 請求項の数11 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平4-11226	(71) 出願人	591245646 スターリング ウインスロップ インコーポレイテッド アメリカ合衆国, ニューヨーク 10016, ニューヨーク, パーク アベニュー 90
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 1 月 24 日	(72) 発明者	ゲイリー ジー. リバーシツジ アメリカ合衆国, ペンシルバニア 19380, ウエスト チェスター, コルウイン テラス 258
(31) 優先権主張番号	6 4 7 1 0 5	(74) 代理人	弁理士 青木 朗 (外 4 名)
(32) 優先日	1991 年 1 月 25 日		
(33) 優先権主張国	米国 ( U S )		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 表面変性薬物微小粒子

(57) 【要約】

【目的】 サブミクロンの粒子サイズを有する薬物微小粒子を提供する。

【構成】 液体分散媒質に薬物および硬質粉碎媒体を分散させて湿式粉碎することにより、有効平均粒子サイズ約 4 0 0 nm 未満の微小粒子を提供する。湿式粉碎に際し、または粉碎後に、表面変性剤を適用することにより、前記微小粒子表面に前記変性剤を吸着させることができる。かかる微小粒子は、安定な分散体を形成し、さらに、生体利用効率の高い医薬製剤の調製に有用である。

(2)

特開平4-295420

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効平均粒子サイズ約400nm未満を維持するのに十分量で表面に表面変性剤が吸着された結晶性薬物を必須のものとして含んでなる粒子。

【請求項2】 有効平均粒子サイズが、約250nm未満である請求項1記載の粒子。

【請求項3】 有効平均粒子サイズが、約100nm未満である請求項1記載の粒子。

【請求項4】 前記薬物が、鎮痛薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗降圧薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗ムスカリン薬、抗ミコバクテリア薬、抗新生物薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、不安解消薬、アストリンゼント、アドレナリン性 $\beta$ 受容体遮断薬、コントラスト媒質、コルチコステロイド、咳抑制薬、診断薬、診断像形成薬、利尿薬、ドーパミン作用薬、止血薬、免疫薬、リビッド調節薬、筋肉弛緩薬、副交感神経刺激興奮薬、副甲状腺カルシトニン、プロスタグランジン、放射性医薬、性ホルモン、抗アレルギー薬、興奮薬、交感神経興奮薬、甲状腺薬、血管拡張剤およびキサンチン類からなる群より選ばれる請求項1記載の粒子。

【請求項5】 前記薬物が、ダナゾール、5 $\alpha$ 、17 $\alpha$ 、-1'-（メチルスルホニル）-1'-H-プレグノ-20-イノ-〔3, 2-c〕-ピラゾール-17-オール、ピボサルファム、ピボサルファン、カプトテシンおよびエチル-3, 5-ジアセタミド-2, 4, 6-トリヨードベンゾエートからなる群より選ばれる請求項1記載の粒子。

【請求項6】 前記表面変性剤が、ゼラチン、カゼイン、レクチン、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、ベンザルコニウムクロライド、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化性ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶性セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシド-プロピレンオキシドブロックコポリマー、アルキルアリアルポリエーテルスルホネートおよびスルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステルからなる群より選ばれる請求項1記載の粒子。

【請求項7】 前記表面変性剤が、乾燥粒子の総重量当

2

り0.1~90重量%の量で存在する請求項1記載の粒子。

【請求項8】 請求項1~7のいずれかに記載の粒子とさらに薬学的に許容されるキャリアを含んでなる医薬組成物。

【請求項9】 請求項8記載の医薬組成物の有効量を哺乳類に投与することを含んでなる哺乳類の処置方法。

【請求項10】 液体分散媒質に薬物を分散する工程、ならびに平均粒子サイズ3mm未満の硬質粉碎媒体および有効平均粒子サイズ約400nm未満まで前記薬物の粒子サイズを低減するように表面変性剤の存在下で前記薬物を湿式粉碎する工程、を含んでなる請求項1~7のいずれかに記載の粒子の調製方法。

【請求項11】 液体分散媒質に薬物を分散する工程、平均粒子サイズ3mm未満の硬質粉碎媒体の存在下で前記薬物を湿式粉碎する工程、ならびに、それに続く前記分散媒質と表面変性剤を混合することにより前記薬物を前記表面変性剤と接触させて有効平均粒子サイズ約400nm未満の粒子を形成する工程、を含んでなる請求項1~7のいずれかに記載の粒子の調製方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は薬物粒子、その調製方法およびその粒子を含有する分散体に関する。この発明は、さらに医薬組成物におけるこのような粒子の使用および哺乳類の処置方法にも関する。

【0002】

【従来の技術】 生体利用効率は、投与後に薬物が標的組織に対して利用可能になる程度である。投与剤形および各種の特性（例えば、薬物の溶解速度）をはじめとする多くの因子が生体利用効率に影響を及ぼしうる。低い生体利用効率は、医薬組成物、特に水溶性が低い活性成分を含む組成物において遭遇する重要な問題点である。水溶性の低い薬物（すなわち、約10mg/mL未満の溶解性を示すもの）は、血流中に吸収される前に胃腸管から排出される傾向がある。さらに、水溶性の低い薬物は、十分に溶解する薬物が主として使用される静注にとって安全でない可能性がある。

【0003】 粒状薬剤の溶解速度は、表面積の増大、すなわち粒子サイズの低減につれて増加できることが知られている。従って、微細薬剤の調製方法が研究されてきたし、さらに医薬組成物中の薬剤粒子のサイズやサイズ範囲を調節することが行われてきた。例えば、乾式粉碎法を使用して粒子サイズを低減することにより薬物の吸収を促進してきた。しかしながら、ラッチマン (Lachman) らによって、The Theory and Practice of Industrial Pharmacy、第2章、「Milling (粉碎)」、45ページ、(1986)で検討されているような従来の乾式粉碎方法では、材料が粉碎チャンバーに固まりつくとき、細末度の限界が100ミクロン (100, 000nm) の

(3)

特開平4-295420

3

範囲内に達する。ラッチマンは、さらに粒子サイズを低減するには湿式粉碎化が有利であるが、凝集がより小さい粒子サイズでも約10ミクロン(10,000nm)までに限定することに付言している。しかしながら、前記文献は汚染を案ずるため、湿式粉碎法に対して偏見が存在する可能性がある。実用化されているエアージェット粉碎法は、約1~50 $\mu$ m(1,000~50,000nm)程度の小さな平均粒子サイズの範囲内の粒子を提供してきた。しかしながら、このような乾式粉碎法は許容できない程度の粉塵を生ずる可能性がある。

【0004】医薬組成物を調製するための他の方法としては、薬物をリポソームに担持する方法や、例えば乳化重合を介してポリマー中に担持する方法が挙げられる。しかしながら、これらの方法も問題点や限界を有する。例えば、適当なりポソームを調製する際には油性薬物が必要な場合が多い。さらに、許容できない程多量のリポソームやポリマーが単位薬用量の調製に必要な場合がよくある。さらにまた、このような医薬組成物を調製する方法は、複雑になる傾向がある。乳化重合の際に、困難性を伴う主な方法は、製造工程の最終段階での未反応モノマーや開始剤(毒性を示す可能性がある)のような汚染物質の除去にある。

【0005】米国特許第4,540,602号明細書(モトヤマ(Motoyama)ら)は、湿式粉碎機を用いて水溶性高分子物質の水性溶液中で粉碎された固体薬物を公表する。モトヤマらは、このような湿式粉碎化の結果として、薬物が0.5 $\mu$ m(500nm)~5 $\mu$ m(5,000nm)の範囲内の微粒子に成形されることを教示する。しかしながら、モトヤマらによって記載された湿式粉碎方法を再現したところ、1 $\mu$ mを かに超える平均

【0006】ヨーロッパ特許出願公開第275,796号明細書は、500nmより小さい球状粒子体を含んでなるコロイド分散系の製造方法を記載する。しかしながら、この方法はその物質とそれに対する混和性の非溶媒との溶液を混合することによって沈殿を起こし、そして非結晶性微小粒子の形成をもたらす必要がある。さらに、粒子を調製するための沈殿法は、溶媒で汚染された粒子を提供する傾向がある。このような溶媒は、毒性を示すことが多く、医薬上利用できるレベルまで十分に除去可能であるとしても非常に困難な可能性がある。

【0007】米国特許第4,107,288号明細書は、生物学的または薬力学的な活性物質を含む10~1,000nmのサイズ範囲内にある粒子を記載する。しかしながら、これらの粒子は活性物質をマトリックス上に担持するかまたは取り込んだ高分子架橋マトリックスから構成されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】容易に調製でき、そして粒子間引力で感知できる程凝集沈殿または凝集せず、

4

かつ架橋マトリックスの存在を必要としないサブミクロンサイズ範囲内にある安定な分散性薬物粒子を提供することが望まれるであろう。さらに、高い生体利用率を示す医薬組成物を提供することも強く望まれるであろう。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、安定で分散性の薬物微粒子および表面変性剤と共に粉碎媒体の存在下での湿式粉碎化によるそのような粒子の調製方法を発見した。これらの粒子は、著しく高い生体利用率を示す医薬組成物に製剤することができる。

【0010】より具体的には、本発明により、有効平均粒子サイズ約400nm未満を維持するのに十分量で表面に表面変性剤が吸着された結晶性薬物を必須のものとして含んでなる粒子が提供される。

【0011】この発明はまた、液体分散媒質とそれらに分散された前記粒子を必須のものとして含んでなる安定な分散体も提供する。

【0012】この発明のもう一つの態様として、液体分散媒質中に薬物を分散する工程、および粉碎媒体の存在下の機械的手段により約400nm未満の有効平均粒子サイズまで薬物の粒子サイズを低減する工程を含んでなる前記粒子の調製方法が提供される。これらの粒子は、表面変性剤の存在下で一定のサイズに低減できる。

【0013】この発明の特により有用で重要な態様では、前記粒子とそれらに対して薬学的に許容されるキャリアとを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0014】

【具体的な態様】この発明の粒子は薬物を含んでなる。この薬物は離散した結晶相として存在する。結晶相は非結晶相または非晶相(上述のヨーロッパ特許出願公開第275,796号明細書に記載されるような沈殿法から得られる)と区別される。

【0015】この発明は、多種多様な薬物で実施できる。薬物は、実質的に純粋な状態で存在する有機物質が好ましい。薬物は、少なくとも一種の液体媒質に低い溶解性で分散可能であることが必要である。低い溶解性とは、薬物が処理温度(例えば、室温)で液体分散媒質(例えば、水)に約10mg/mL未満、好ましくは約1mg/mL未満の溶解性を有することを意味する。好ましい液体分散媒質は水である。しかしながら、この発明は、薬物がほとんど溶解せずそして分散可能な、例えば、水性塩溶液、サフラワーオイルならびにエタノール、 $\alpha$ -ブタノール、ヘキサンおよびグリコールのような溶媒をはじめとする他の液体媒質で実施することもできる。水性分散媒質のpHは、当該技術分野で既知の方法によって調節できる。

【0016】適当な薬物は、例えば、鎮痛薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質(ペニシリン類を含む)、抗凝固薬、抗降圧薬、抗糖尿病薬、抗てんかん

5  
薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗ムスカリン薬、抗ミコ  
バクテリア薬、抗新生物薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、  
抗ウイルス薬、不安解消薬（催眠薬および神経弛緩  
薬）、アストリンゼント、アドレナリン性β受容体遮断  
薬、血液製剤および代用血漿、心筋変性力薬、コントラ  
スト媒質、コルチコステロイド、咳抑制薬（去痰薬およ  
び粘液破壊薬）、診断薬、診断像形成薬、利尿薬、ドバ  
ーミン作用薬（抗パーキンソン氏病薬）、止血薬、免疫  
薬、リビッド調節薬、筋肉弛緩薬、副交感神経刺激興奮  
薬、副甲状腺カルシトニンおよびビホスホネート類、ブ  
ロスタグランジン、放射性医薬、性ホルモン（ステロイ  
ド類を含む）、抗アレルギー薬、興奮薬および食欲減退  
物質、交感神経興奮薬、甲状腺薬、血管拡張剤およびキ  
サンチン類を含む各種既知薬物類から選ぶことができ  
る。好ましい薬物としては、経口投与および静注を意図  
するものが挙げられる。これらのクラスの薬物類の記載  
および各クラスに含まれるリストは、Martindale, The  
Extra Pharmacopoeia, 第29版, The Pharmaceutical  
Press, London, 1989, に見い出すことができる。これら  
の薬物は市販されており、そして／または当該技術分野

20  
【0017】この発明を実施する上で有用な薬物の具体  
例としては、17-α-プレグノ-2, 4-ジエン-2  
0-イノー〔2, 3-d〕-イソキサゾール-17-オ  
ール（ダナゾール）、5α, 17α, -1'-（メチル  
スルホニル）-1'-H-プレグノ-20-イノー〔3,  
2-c〕-ピラゾール-17-オール（ステロイド  
A）、〔6-メトキシ-4-（1-メチルエチル）-3  
-オキソ-1, 2-ベンズイソチアゾール-2（3H）  
-イル〕メチル2, 6-ジクロロベンゾエート1, 1-  
ジオキシド（WIN 63, 394）、3-アミノ-  
1, 2, 4-ベンゾトリアジン-1, 4-ジオキシド  
（WIN 59, 075）、ピボサルファム、ピボサル  
ファン、カプトテシン、アセトミノフェン、アセチルサ  
リチル酸、アミオダロン、コレステフミン、コレステポ  
ール、クロモリンナトリウム、アルブテロール、スクラ  
ルフェート、スルファサラジン、ミノキシジル、テンバ  
ゼバム、アルプラゾラム、プロボキシフェン、オーラノ  
フィン、エリスロマイシン、サイクロスポリン、アシク  
ロピア、ガンシクロピア、エトボサイド、メフalan、  
メトトリキセート、ミノキサントロン、ダウノルピシ  
ン、ドキシソルピシン、メガステロール、タモキシフェ  
ン、メドロキシプロゲステロン、ナスタチン、テルブ  
タリン、アンホテリシンB、アスピリン、イブプロフェ  
ン、ナプロキセン、インドメタシン、ジクロフェナク  
、ケトプロフェン、フルビプロフェン、ジフルミサル  
ル、エチル-3, 5-ジアセトアミド-2, 4, 6-トリ  
ヨードベンゾエート（WIN 8883）、エチル  
（3, 5-ビス（アセチルアミノ）-2, 4, 6-トリ  
ヨードベンゾイルオキシ）アセテート（WIN 12,

6  
901）およびエチル-2-（3, 5-ビス（アセチル  
アミノ）-2, 4, 6-トリヨードベンゾイルオキシ）  
アセテート（WIN 16, 318）が代表的なものとし  
て挙げられる。  
【0018】この発明の好ましい態様では、薬物がダナ  
ゾール（Danazol）またはステロイド（Steroid）Aのよう  
なステロイド、抗炎症薬、抗新生物薬、放射性医薬また  
は診断像形成剤である。  
【0019】この発明の粒子は、前記のような表面に表  
面変性剤を担持する薬物の離散した相を含む。有用な表  
面変性剤は、薬物に化学的に結合することなく薬物表面  
に物理的に付着するものが含まれると信じられている。  
【0020】好ましくは、適当な表面変性剤は、既知の  
有機および無機医薬賦形剤から選ばれる。このような賦  
形剤としては、各種ポリマー類、低分子オリゴマー類、  
天然物および界面活性剤が挙げられる。好ましい表面変  
性剤は非イオンおよび陰イオン界面活性剤を含む。賦形  
剤の代表例としては、ゼラチン、カゼイン、レクチン  
（ホスファチド類）、アラビアゴム、コレステロール、  
トラガカント、ステアリン酸、ベンザルコニウムクロラ  
イド、ステアリン酸カルシウムグリセロールモノステア  
レート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール  
乳化性ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチ  
レンアルキルエーテル（例えば、セトマクロゴール10  
00のようなマクロゴールエーテル類）、ポリオキシエ  
チレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン  
脂肪酸エステル（例えば、市販の Tween類）、ポリエチ  
レングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、コロ  
イド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリ  
ウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボ  
キシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、  
ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセル  
ロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレ  
ート、非結晶セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウ  
ム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（P  
VA）およびポリビニルピロリドン（PVP）が挙げら  
れる。これらの賦形剤のほとんどは、「Handbook of Ph  
armaceutical Excipients」（アメリカ薬学会およびイ  
ギリス薬学会からの共同出版、the Pharmaceutical Pre  
ss, 1986）に詳細に記載されている。これらの表面変性剤  
は、市販されており、そして／または当該技術分野で既  
知の方法によって製造できる。2種以上の表面変性剤を  
組み合わせて使用してもよい。  
【0021】特に好ましい表面変性剤としては、ポリビ  
ニルピロリドン、チロキサポール、プルロニック（Pluro  
nic）F68およびF108（これらは、BASFから入  
手できるエチレンオキシドとプロピレンオキシドのプロ  
ックコポリマーである）、テトロニック（Tetronic）90  
8（T908）（これは、BASFから入手できる、エ  
チレンジアミンへのエチレンオキシドおよびプロピレン

(5)

特開平4-295420

7

オキシドの連続付加物由来の4官能性ブロックコポリマーである)、デキストラン、レクチン、エーロゾル(Aerosol)OT(これは、American Cyanamid から入手できる、スルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステルである)、デュボノール(Duponol)P(これは、DuPontから入手できる、ラウリル硫酸ナトリウムである)、トリトン(Triton)X-200(これは、Rohm and Haas から入手できる、アルキルアールスルホネートである)、ツウィーン(Tween)20およびツウィーン80(これらは、ICI Specialty Chemicals から入手できる、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類である)、カーボワックス(Carbowax)3350および934(これらは、Union Carbide から入手できる、ポリエチレングリコール類である)、クロDESTA(Crodesta)F-110(これは、Croda Inc. から入手できる、シュクロースステアレートおよびシュクロースジステアレートの混合物である)、クロDESTA5L-40(これはCroda Inc. から入手できる)、ならびにSA90HCO[これは、 $C_{18}H_{37}CH_2 - (CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ である]が挙げられる。特に、有用であることが見出された表面変性剤としては、ポリビニルピロリドン、プルロニックF-68およびレクチンが挙げられる。

【0022】表面変性剤は、約400nm未満の有効平均粒子サイズを維持するのに十分量で薬物表面に吸着される。この表面変性剤は薬物またはそれ自体とは化学反応しない。さらに、表面変性剤の個々に吸着された分子は、実質的に分子内架橋を伴わない。

【0023】本明細書で使用する「粒子サイズ」とは、当該技術分野で周知の通常の粒子サイズ測定法、例えば、沈降フィールド・フロー・フラクショネーション、光子相関分光法(photon correlation spectroscopy)またはディスク遠心分離のような常用されている粒子サイズ測定法によって測定されるような数平均粒子サイズをいう。「約400nm未満の有効平均粒子サイズまたは有効平均粒子サイズ約400nm未満」とは、前記方法で測定した場合に、粒子の少なくとも90%が約400nm未満の重量平均粒子サイズを持つことを意味する。この発明の好ましい態様では、有効平均粒子サイズが約250nm未満である。この発明のある態様では、約100nm未満の有効平均粒子サイズが達成された。有効平均粒子サイズに関して、好ましくは粒子の少なくとも95%、より好ましくは少なくとも99%が有効平均値、例えば、400nmより小さい粒子サイズを持つことが好ましい。特に好ましい態様では、実質的に全部の粒子が400nmより小さいサイズを持つ。ある態様では、実質的に全部の粒子が250nmより小さいサイズを持つ。

【0024】この発明の粒子は、液体分散媒質に薬物を分散する工程および約400nm未満の有効平均粒子サイズまで薬物の粒子サイズを低減するように粉碎媒体の存

8

在下で機械的手段にかける工程を含んでなる方法で調製できる。これらの粒子は表面変性剤の存在下でサイズを低減できる。別法として、これらの粒子は、摩砕後に表面変性剤と接触することもできる。

【0025】この発明の粒子の一般的な調製方法は、下記に示す。選ばれる薬物は、通常の粗い状態で市販されており、そして/または当該技術分野で既知の方法によって調製される。必須でないが、選ばれる粗い薬物の粒子サイズは、篩い分け分析により測定した場合に約100μm未満であることが好ましい。薬物の粒子サイズが約100μmより大きい場合には、通常の粉碎方法、例えばエアージェットミルまたはフラグメンテーションミル法で100μm未満に薬物粒子のサイズを低減することが好ましい。

【0026】次に、選ばれた粗い薬物を実質的に不溶性でプレミックスを形成する液体媒質に添加することができる。液体媒質中の医薬濃度は、約0.1~60重量%、好ましくは5~30重量%に変動することができる。必須でないが、表面変性剤はプレミックス中に存在することが好ましい。表面変性剤の濃度は、薬物と表面変性剤とを合わせた総重量に基づいて約0.1~約90重量%、好ましくは1~75重量%、より好ましくは20~60重量%で変動できる。このプレミックスの見掛け粘度は約100センチポアズ未満が好ましい。

【0027】プレミックスを機械的手段に直接かけることによって、分散体中の平均粒子サイズを400nm未満まで低減することができる。摩砕にボールミルが使用される場合には、プレミックスを直接使用することが好ましい。別法としては、場合によって、薬物および表面変性剤を適当な攪拌機、例えばローラーミルまたはカウレス(Cowles)タイプミキサーを用い、大きな凝集体が肉眼で見られない均質な分散体が観察されるまで液体分散媒質に分散できる。摩砕に再循環媒体ミルが使用される場合には、このようなプレミル分散工程にプレミックスを用いることが好ましい。

【0028】薬物の粒子サイズを低減するのに使用する機械的手段は、都合よくは、分散ミルの形式をとることができる。適当な分散ミルとしては、ボールミル、アトリッターミル、パイプレーターミル、ならびにサイドミルおよびビーズミルのような媒体ミルが挙げられる。意図する結果、すなわち所望の粒子サイズへの低減を得るには比較的短時間であることが必要であるため、媒体ミルが好ましい。媒体ミルではプレミックスの見掛け粘度が約100~約1000センチポアズであることが好ましい。ボールミルではプレミックスの見掛け粘度が約1~約100センチポアズであることが好ましい。このような範囲が粒子破碎と媒体浸蝕との間の最適なバランスを与える傾向にある。

【0029】粒子サイズ低減工程の粉碎媒体は、好ましくは球形または粒状で、平均粒子サイズ約3mm未満、よ

(6)

特開平4-295420

9

り好ましくは約1mm未満を有する硬質媒体から選ぶことができる。このような媒体は、短い処理時間で、かつミル装置に摩損をほとんど与えないで本発明の粒子を提供できるものが好ましい。粉碎媒体用の材質の選択は、限定されないものと思われる。本発明者らは、マグネシアで安定化した95%ZrO<sub>2</sub>のような酸化ジルコニウム、ケイ酸ジルコニウムおよびガラス粉碎媒体が医薬組成物の調製に許容できるものと思われる汚染レベルの粒子を提供することを見出した。しかしながら、ステンレス鋼、チタニア、アルミナおよびイットリウムで安定化した95%ZrO<sub>2</sub>のような他の媒体も有用であるものと予想されている。好ましい媒体は、約3g/cm<sup>3</sup>より大きい密度を有する。

【0030】摩砕時間は、主として特定の機械的手段や選ばれた処理条件に応じて広範に変動できる。ボールミルについては、5日までまたはそれより長い処理時間が必要となろう。他方、1日未満の処理時間（1分～数時間滞留時間）では、より強い剪断媒体ミルを用いて所望の結果が得られた。

【0031】粒子は、薬物を著しく失活させない温度でサイズを低減しなければならない。処理温度は、約30～40℃未満が一般的に好ましい。場合によって、処理装置を通常の冷却装置で冷却することができる。この方法は、周囲温度条件下に粉碎工程にとって安全で有効な処理圧力下で実施することが簡便である。例えば、ボールミル、アトリッターミルおよびバイブレーターミルの周囲処理圧力が典型である。約20psi（1.4kg/cm<sup>2</sup>）までの処理圧力が媒体ミルの典型である。

【0032】表面変性剤は、それがブレミックス中に存在しない場合には、摩砕後に前記ブレミックスについて記載したような量で分散体に添加する必要がある。その後、分散体を、例えば激しく振盪することによって混合することができる。場合によっては、分散体を、例えば超音波出力源を用いて音波処理にかけられることもできる。例えば、20～80kHzの振動数を有する超音波エネルギーに約1～120秒間かけることができる。

【0033】薬物と表面変性剤の相対量は、広範に変えることができ、そして表面変性剤の最適量は、例えば、選ばれる特定の薬物と表面変性剤に依存し、表面変性剤がミセルを形成する場合には臨界ミセル濃度、などに依存する。表面変性剤は薬物の表面積（1m<sup>2</sup>）当たり約0.1～10mgの量で存在することが好ましい。表面変性剤は、乾燥粒子の総重量に基づき、0.1～90重量%、好ましくは20～60重量%の量で存在できる。

【0034】後述する例のように、表面変性剤と薬物のどの組み合わせも所望の結果を提供するとは限らない。従って、本発明者らは所望の粒子の安定な分散体を提供するのに適する表面変性剤と薬物を選択できる簡単なスクリーニング方法を開発した。まず最初に、目的とする選ばれた薬物の粗粒子を薬物が実質的に不溶性の液体

10

（例えば、水）に5重量/重量%で分散させ、次いで下記例1に示す標準的なミル条件下のDYNOMILLで60分間粉碎した。次に、粉碎された物質を既知小量ずつ分割し、薬物と表面変性剤の合わせた総量に基づき、2重量%、10重量%および50重量%の濃度で表面変性剤を添加した。次に、これらの分散体を音波処理（1分、20kHz）して凝集体を分散させ、そして光学顕微鏡（1000倍）下での試験で粒子サイズを分析した。安定な分散体が観察できる場合には、次に、上述に従って特定の薬物表面変性組み合わせ体を調製するための工程を最適化できる。「安定」とは、分散体が調製後少なくとも15分、好ましくは2日以上裸眼で観察できる凝集沈殿または粒子の凝集を示さないことを意味する。

【0035】この発明で得られた分散体は安定であり、そして液体分散媒質と前記粒子からなる。この表面変性薬物微小粒子の分散体は、当該技術分野で周知の方法によりフライド・ベッドスプレーコーターで糖球上または医薬賦形剤上に噴霧塗布できる。

【0036】この発明の医薬組成物は、前記粒子とそれらに対する薬学的に許容される賦形剤とを含む。適当な薬学的に許容される賦形剤は当業者に周知である。これらとしては、非経口用、固体状もしくは液状の経口投与用、直腸投与用などの無毒性の生理学上許容されるキャリア、アジュバントまたはベヒクルが挙げられる。この発明による哺乳類の処置方法は、処置を要する哺乳類に有効量の前記医薬組成物を投与する工程を含んでなる。

【0037】処置用薬物の薬物の有効用量レベルは、投与する特定の組成物および方法に対する所望の治療応答を得るための有効量である。従って、選ばれた用量レベルは、特定の薬物、所望の治療効果、投与経路、所望の処置持続時間および他の因子に依存する。記載したように、この発明の医薬組成物は下記例で具体的に説明するような驚くべき高い生体利用効率を示すことが、特に有益な特徴である。さらに、この発明の薬物粒子は経口投与で薬物作用のより迅速な開始を示し、低い胃刺激性を示す。

【0038】この発明の医薬組成物は、経口および静注をはじめとする非経口投与方法において特に有用であるものと考えられる。この発明前には静注できなかった低い水溶性の薬物も、この発明によって安全に投与できることが期待される。さらに、生体利用効率が乏しいため経口投与できなかった薬物もこの発明により有効に投与可能である。

【0039】本発明者らは理論的な機構に拘束されることを欲しないが、表面変性剤は粒子間の機械的または立体的障壁として作用することにより粒子の凝集沈殿および/または凝集を妨げ、粒子間が凝集や凝集沈殿に必要な近くまで接近することを最小限に止めるものと信じられる。また、表面変性剤がイオン性基である場合には、

(7)

特開平4-295420

11

静電斥力によって安定化がもたらされるのかも知れない。このように小さな有効平均粒子サイズと許容できない汚染を伴わない安定な薬物粒子がこの発明の方法によって調製できることは予想外のことであった。

【0040】

【実施例】以下の例により、この発明をさらに具体的に説明する。

【0041】例1 PVP変性ダナゾール粒子のボールミルでの調製

ダナゾールの微粒子分散体を、DYNOMILL (K 10 D L型、Willy A. Bachoffen AG Maschinenfabrikで製造) を用いて調製した。以下の成分をガラス容器に加え、次いで24時間ローラーで攪拌してポリビニルピロリドン表面変性剤を溶解した。

ポリビニルピロリドンK-15 (GAF製) - 98 g  
高純水 - 664 g

【0042】次に、乾燥粉末ダナゾール327gを前記溶液に加え、次いで1週間粉碎した。この工程は表面変性剤溶液にダナゾールを均質に分散させるのに役立つので、媒体ミルで必要な処理時間を短縮する。ダナゾールは、Sterling Drug Inc.より超微粉碎した状態のもの (平均粒子サイズ約10ミクロン) を購入した。これらの粒子は、通常のエアージェットミル法で調製されたものである。このプレミックスを収容容器に加え、低速で通常の羽根ミキサーで攪拌して媒体ミル処理用の均質混合物を保持した。次に、媒体ミル工程用の媒体ミルを用意した。ミル粉碎容器をシリカガラス球体を部分的に充填し、以下の条件で操作される媒体ミルによりプレミックスを連続的に再循環させた。

【0043】粉碎容器：水ジャケットを備えたステンレス鋼容器

プレミックスの流速：1分当たり250mL

粉碎容器の有効容積：555mL

媒体容量：ガラスビーズ472mL

媒体タイプ：サイズ範囲0.5~0.75mmのシリカガラスビーズ (無鉛) (Glen Mills, Inc.から入手)

再循環時間：240分

滞留時間：60分

羽根の速度：3000RPM、接線速度1952ft/min (595m/min)

粉碎容器の冷却液：水

冷却液温度：50°F (10°C)

【0044】240分間スラリーを再循環後、分散体試料を採取し、沈降フィールド・フロー・フラクショネーター (DuPont製) で粒子サイズ分布を評価した。これらの粒子は、数平均直径77.5nmを有し、そして重量平均直径139.6nmを有することが決定された。この分散体の粒子サイズは、3~320nmの範囲であった。

【0045】例2 PVP変性ダナゾール粒子のローソリッド (low solid) ボールミルによる調製

12

ダナゾールの微粒子分散体をボールミル法で調製した。シリンダー様ガラス容器600mL (内径=3.0インチ (7.6cm)) を、下記粉碎媒体でほぼ半分程充填した。

【0046】粉碎媒体：酸化ジルコニウム粉碎球体 (Zircoa, Inc. 製)

媒体サイズ：0.85~1.18mm径

媒体容積：300mL

このガラス容器に下記の乾燥成分を直接加えた。ダナゾール (超微粉碎されたもの) : 10.8g

ポリビニルピロリドンK-15 : 3.24g

高純水 : 201.96g

【0047】ダナゾールはSterling Drug Inc.から超微粉碎された状態 (平均粒子サイズ10ミクロン) のものを購入した。そしてポリビニルピロリドンはGAF製のK-15グレードであった。シリンダー様の容器を、「臨界回転速度」の57%でその軸線に対して水平方向に回転させた。「臨界回転速度」は、粉碎媒体の遠心力が生じるときの粉碎容器の回転速度と定義される。この速度において、粉碎球体に作用する遠心力が容器の内壁にそれらを押し付けそしてしっかりと保持する。好ましくない遠心をもたらす条件は、簡単な物理の原理から算出できる。

【0048】ボールミルの5日後、粉碎媒体からスラリーをスクリーンを通して分離し、沈降フィールド・フロー・フラクショネーターで粒子サイズについて評価した。測定された数平均粒子径は84.9nmであり、重量平均粒子径は169.1nmであった。これらの粒子は粒子サイズ26~340nmの範囲にあった。表面変性剤の量は、凝集に対するコロイド安定性を提供し、そして次の段階で正確な物質の供給を保証する均質な成分のブレンドを維持するのに十分であった。

【0049】生体利用効率試験

絶食した雄のビーグル犬で上述の微小粒子に由来するダナゾールの生体利用効率を、未粉碎ダナゾールの懸濁物に由来するものと比較した。この懸濁物は、ボールミル処理工程を除いて前記分散体と同様な方法により懸濁物として調製した。両製剤を経口ガバージュにより5匹の犬それぞれに投与し、次いで桄側皮静脈中のカニユーレを介して血漿を得た。24時間中、血漿ダナゾールレベルをモニターした。

【0050】微小粒子分散体に由来するダナゾールの相対生体利用効率は、通常のエアージェットミル処理によって調製された約10ミクロンの平均粒子サイズを有するダナゾール粒子を含むダナゾール懸濁物より15.9倍高かった。経口血漿レベルをダナゾール静注後の用量補正血漿レベルにたとえると、平均絶対生体利用効率 (±SEM) は微小粒子分散体について82.3±10.1%を与え、そして未粉碎物について5.1±1.9%を与えた。



(8)

特開平4-295420

13

【0051】例3 PVP変性ダナゾール粒子のハイソリッド(high solid)ボールミルによる調製

ダナゾールの微小粒子分散体を、径1mmのガラス粉碎媒体(Potters Industriesより入手、0.85~1.18mm)を用いて調製した。容積400mLで径2.75インチ(7.0cm)のシリンダー様ガラス容器に無鉛ガラス粉碎媒体212mLを充填した。以下の成分をこの容器に加えた。

【0052】超微粉碎されたダナゾール 30.4g

ポリビニルピロリドンK-15-9.12g

高純水-112.48g

【0053】この容器を5日間1分当りの回転数(RPM)80.4(臨界回転速度の50%)に制御された回転速度でその軸線に対して水平方向に回転させた。スラリーをすぐさま粉碎媒体から分離し、誘導結合高周波プラズマ発光分光分析(ICP)を用いて粒子サイズおよび粉碎媒体アトリションについて評価した。沈降フィールド・フロー・フラクシオネーターで測定された粒子サイズは、数平均径が112.7nmであり、そして重量平均径が179.3nmであった。媒体アトリションの程度を誘導結合プラズマ原子発光分光法により測定して、最終分散体の純度を確定した。最終分散体におけるケイ素レベルは、スラリー100万部当り元素ケイ素10部未満であった。

【0054】例4 PVP変性ダナゾール粒子

ボールミル分散法でダナゾールの微小粒子分散体を調製して臨床評価した。この分散体はガラス粉碎媒体でミル処理することにより調製した。使用した粉碎媒体は、媒体タイプが0.85~1.18mmの無鉛ガラス球体であり、媒体量は6100mLであった。この媒体を3ガロン(11.36L)の磁器ジャーに加えた。次に以下の成分をこのジャーに加えた。

【0055】ダナゾール(超微粉碎された)-1000g

ポリビニルピロリドンK-15-300g

高純水-3700g

【0056】容器を39.5RPM(臨界回転速度の50%)の回転速度で5日間ロールした。液体スラリーを、スクリーンにより粉碎媒体から分離し、それを使用して臨床試験用固体経口用量剤を調製した。この分散体を、沈降フィールド・フロー・フラクトメーターにより評価したところ、数平均径134.9nmで重量平均径222.2nmと測定された。粉碎媒体に由来する汚染度を測定(ICPにより)ところ、分散体100万部当りケイ素36部であった。5ppm未満のアルミニウムが検出された。出発粉末のX線粉末回折データを分散ダナゾールと比較したところ、固体分散粒子の結晶構造形態は分散処理によって変化しないことを示した。

【0057】例5 PVP変性ダナゾール粒子

ダナゾールの微小粒子分散体を、実験室媒体ミル(粉碎

14

機)とガラス粉碎媒体を用いて調製した。媒体ミルは50mL粉碎チャンバーを備えていて、このミルはEiger Machinery Inc製の「Mini」Motormillであった。

【0058】媒体ミルは、以下の処理条件で操作した。

充填ビーズ:ガラス球体42.5mL

ローター速度:5000RPM [1分当り2617フィート(798m/min)接線速度]

粉碎媒体:無鉛ガラスビーズ 0.75~1.0mm(Glen Millsより市販)

10 【0059】分散体製品は、50mm「Cowles」タイプ羽根を備えたスチール容器中、水183gにポリビニルピロリドン27gを溶解して、未溶解PVPポリマーがなくなりそして溶液が透明になるまで攪拌した。最大回転速度を5000RPMに維持した。このブレンドを30分間混合しながらそれに超微粉碎ダナゾール90gをゆっくり添加した。このプレミックス200ccをミルの貯蔵タンクに加え、次いで5時間51分再循環させた。粉碎ゾーンにおける最終滞留時間は40分であった。

20 【0060】最終平均粒子サイズを測定したところ、数平均径79.9nmで重量平均径161.2nmを有することが測定された。粉碎媒体と粉碎容器の浸蝕に由来するアトリションレベルを測定(ICPにより)したところ、鉄170ppmおよびケイ素71ppmであった。結晶構造をX線回折により測定したところ、それは分散処理によって変化しなかった。

【0061】例6 レクチン変性ステロイドA粒子

ステロイドAの微小粒子分散体を、酸化ジルコニウム粉碎ビーズを備えたボールミルで調製した。表面変性剤の不存在下で分散体を調製したところ、ステロイドAの分散相を安定化し、そして凝集および急な沈降を防ぐにはレクチンの後添加と音波処理工程が必要であった。ステロイドAの微小粒子分散体を、以下の成分のボールミル処理により調製した。

【0062】ステロイドA-5g

高純水-95g

ステロイドAは約100μmの粒子サイズで約400μmまでの範囲内にある未粉碎粗粉末状であった。

【0063】以下の処理条件を使用した。

媒体:135mL

40 容器容積:240mL

媒体タイプ:0.85~1.18mmのジルビーズ(Zirbead)(Zircoa Inc. 製)

粉碎時間:4日

粉碎速度:86RPM(臨界回転速度の50%)

【0064】ボールミル処理4日後、スラリーを粉碎媒体からスクリーンを介して分離した。この未安定化スラリーをレクチンの水性溶液(高純水中1重量%のCentrollex「P」, Central Soya Company製のレクチン)10gに加え、激しく攪拌して混合し、次いで超音波ホーン(モデル350, Branson Ultrasonic Power Supply,

(9)

特開平4-295420

15

ホーン径=0.5インチ(1.27cm)、パワー設定=2)を用いて20秒間音波処理した。このスラリー顕微鏡下でサイズを測定した。位相差イルミネーションを伴うオリンパス(Olympus)BH-2光学顕微鏡を使用して分散体のサイズと状態を観察した。

【0065】前記希釈スラリー1滴を顕微鏡スライドとカバーガラススリットとの間に置き、高倍率(1,000倍)で顕微鏡観察し、水単独(表面変性剤を含まない)で同様に希釈したスラリーと比較した。未変性分散体は、強い粒子凝集を示した。未変性分散体の粒子サイズは10ミクロンを越え、そしてこの未変性分散体はブラウン運動を示さなかった。ブラウン運動は、約1ミクロン未満のサイズ範囲内にある粒子が液体中で示す振動または不規則運動である。レクチン変性粒子は、激しいブラウン運動を示した。このように観察された分散体は、数平均粒子サイズ400nm未満に一致する特性と特徴を有していた。さらに、追加のミル処理はさらなる粒子サイズの低減をもたらすであろうと予期される。

【0066】例7 アルキルアリアルポリエーテルスルホネート変性ステロイドA

レクチンをトリトン(Triton)X-200 (Rohm and Haas 製)で置き換えたこと以外は、例6を繰り返した。同様の結果が観察された。

【0067】例8 アラビアゴム変性ステロイドA

レクチンをアラビアゴム(Eastman Kodak Co より入手可)で置き換えたこと以外は、例6を繰り返した。同様の結果が観察された。

【0068】例9 ラウリル硫酸ナトリウム変性ステロイドA

レクチンをラウリル硫酸ナトリウム(DuPont, Inc. よりDuPontol MEとして入手可)で置き換えたこと以外は例6を繰り返した。同様の結果が観察された。

【0069】例10 スルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステルで変性したステロイドA

レクチンをエーロゾル(Aerosol)OT (American Cyanamid Chemical Products, Inc. より入手可)で置き換えたこと以外は例6を繰り返した。同様の結果が観察された。

【0070】例11 エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーで変性したステロイドA

レクチンをプルロニック(Pluronic)F68 (BASF Corp. より入手可)で置き換えたこと以外は例6を繰り返した。同様の結果が観察された。

【0071】例12 エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーで変性したステロイドA

ステロイドAの微小粒子分散体を、5日間酸化ジルコニウム粉碎媒体でボールミル処理して調製した。粉碎媒体70ccを115ccの容器に加え、次いでステロイドA 2.5g、プルロニックF68 0.75gおよび高純水46.75gを加えた。

16

【0072】得られた混合物を、臨界回転速度の50%で5日間ボールミル処理した。最終分散体を、粉碎媒体から分離し、例6のように粒子サイズについて顕微鏡で評価した。この分散体は激しいブラウン運動を示し、1ミクロンを越える粒子は存在しなかった。ほとんどの粒子が400nm未満であった。

【0073】例13 レクチン変性ステロイドA粒子

プルロニックF68をセントロレックス(Centrolex)Pで置き換えたこと以外は例12を繰り返した。1ミクロンを越える粒子は顕微鏡で観察されず、そしてほとんどが400nm未満であった。

【0074】例14 エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーで変性したステロイドA粒子

ステロイドAの微小粒子分散体をボールミル処理により調製した。以下の成分をシリンダー様0.95L容器に加えた。この容器を以下の粉碎媒体で約半分まで満たした。

【0075】粉碎媒体：径0.85~1.18mmの酸化ジルコニウム球体(Zircoa製)

以下の分散体成分を前記ガラス容器に直接添加した。

ステロイドA：18g

プルロニックF68 (BASF Corpより購入)：4.5g

高純水：336.6g

ステロイドAはSterling Drug Inc.から平均粒子サイズ約100μmを有する超微粉碎された平板状結晶の形状のものを購入した。

【0076】この容器を、5日間臨界回転速度の50%で軸線を中心に回転させた。その後、プルロニックF68 4.45gをスラリーに加え、同一条件でさらに5日間回転させた。次に、スラリーを取り出して粉碎媒体と分離し、沈降フィールド・フロー・フラクショネーターで粒子サイズについて評価した。測定された数平均粒子サイズは204.6nmで、重量平均粒子サイズは310.6nmであった。この粒子サイズ分布は、約68~520nmの範囲内にあった。分散体を光学顕微鏡で試験した。このものは、優れた粒子保全性を示し、凝集沈殿も凝集も存在しなかった。この分散粒子は激しいブラウン運動を示した。

【0077】生体利用効率試験

雄ビーグル犬における上述の微小粒子分散体由来するステロイドAの生体利用効率を、未粉碎ステロイドA(約100μmの平均粒子サイズを有する)の懸濁物のそれとを比較した。この未粉碎物は、ボールミル処理を除く以外は前記分散体と同様な方法により懸濁物として調製した。両製剤を経口ガバージュにより5匹の犬それぞれに投与し、次いで橈側皮静脈中のカニューレを介して血漿を得た。24時間中、血漿ステロイドAレベルをモニターした。微小粒子分散体由来するステロイドAの相対生体利用効率は、未粉碎ステロイドA懸濁物のも

(10) 特開平4-295420

17 18

のよりも7.1倍高かった。経口血漿レベルをステロイドA静注後の用量補正血漿レベルにたとえると、平均総体生体利用効率(±SEM)は微小粒子分散体について14.8±3.5%を示し、末粉碎物について2.1±1.0%を示した。

【0078】比較例A

酸化ジルコニウム粉碎ビーズを用いるボールミル処理によりステロイドAの分散体を調製した。この分散体は表面変性剤の不存在下で調製し、次いで凝集沈殿および凝集を最小化する目的で超音波処理工程を使用した。

【0079】微小粒子分散体は以下の成分のボールミル処理によって調製した。

ステロイドA: 5g

高純水: 95g

以下の処理条件を使用した。粉碎媒体: 135mL

容器容積: 240mL

粉碎媒体: 0.85~1.18mmのジルビーズ(Zirbead)XR

粉碎時間: 4日

粉碎速度: 86RPM(臨界回転速度の50%)

\*【0080】ボールミル処理4日後、スクリーンを介してスラリーを粉碎媒体から分離した。未安定化スラリー1gを高純水10gを混合して激しく振盪させ、次いで超音波ホーン(モデル350、Branson Ultrasonic Power Supply、ホーン径=0.5インチ(1.27cm)、パワー設定=2)を用いて20秒間音波処理を行った。スラリーを顕微鏡下でサイズ測定した。位相差イルミネーションを備えた光学顕微鏡を用いて分散状態を観察した。

10 【0081】希釈スラリー1滴を、顕微鏡スライドとカバーガラススリップとの間に置き、高倍率(400倍)で観察した。この分散体はひどい粒子凝集を示した。凝集体サイズは10ミクロンを越え、このものはブラウン運動を示さなかった。

【0082】例15~49

表1にこの発明の追加の例をまとめる。表1の例のそれぞれは、400nm未満の有効平均粒子サイズを有する粒子をもたらした。

【0083】

\*20 【表1】

表 1

例	類別	薬物	表面変性剤	粒子サイズ
15.	抗炎症薬	5% ナロキセン	5% PVP	250 nm
16.	抗炎症薬	5% ナロキセン	3% P68	267 nm
17.	抗炎症薬	5% インファミン	1% P68	228 nm
18.	抗炎症薬	5% インファミン	1% PVA	331 nm
19.	抗炎症薬	5% インファミン	1% PVP	216 nm
20.	抗炎症薬	5% インファミン	1% F108	235 nm
21.	抗炎症薬	3% WIN 63,394	0.5% P68	262 nm
22.	抗炎症薬	4% WIN 63,394	3% P68	255 nm
23.	抗炎症薬	3% WIN 63,394	10% P68	231 nm
24.	抗新生物薬	1% イトキシフ	1% Crodesta F-110	~300 nm
25.	抗新生物薬	1% イトキシフ	1% Crodesta SL-4026	~300 nm
26.	抗新生物薬	1% イトキシフ	1% P68	~300 nm
27.	抗新生物薬	1% イトキシフ	1% F108	~300 nm
28.	抗新生物薬	1% イトキシフ	1% ヲラビアル	~300 nm
29.	抗新生物薬	1% イトキシフ	1% PVA	~300 nm
30.	抗新生物薬	1% カプトラン	0.6% ヲラビアル	298 nm
31.	抗新生物薬	1% カプトラン	1.1% PVA	236 nm
32.	抗新生物薬	1% カプトラン	1% T908	256 nm
33.	抗新生物薬	5% ビシリルブ	1.25% Crodesta F-110	~300 nm
34.	抗新生物薬	5% ビシリルブ	1.25% ヲラビアル	~300 nm
35.	抗新生物薬	5% ビシリルブ	5% PVA	320 nm
36.	放射性医薬	2.5% WIN 59,075	3% PVP	359 nm

【0084】 50 【表2】

(11)

特開平4-295420

19

20

表 1 (続き)

例	類 別	薬 物	表面変性剤	粒子サイズ
37.	診 断 用 像 形 成 薬	10% WIN 8883	2% T908	166 nm
38.	診 断 用 像 形 成 薬	20% WIN 8883	3.3% T908	180 nm
39.	診 断 用 像 形 成 薬	20% WIN 8883	3.3% T908 (等張リン酸緩衝液、 pH=7.4)	159 nm
40.	診 断 用 像 形 成 薬	20% WIN 8883	3.3% T908 (0.1M リン酸緩衝液、 pH=7.5)	167 nm
41.	診 断 用 像 形 成 薬	10% WIN 8883	1% SA90HCO 1% Tween 20	194 nm
42.	診 断 用 像 形 成 薬	10% WIN 8883	1% SA90HCO	193 nm
43.	診 断 用 像 形 成 薬	40% WIN 8883	3.3% T908	329 nm
44.	診 断 用 像 形 成 薬	10% WIN 8883	2% Tween 20	241 nm
45.	診 断 用 像 形 成 薬	10% WIN 12,901	2% T908	238 nm
46.	診 断 用 像 形 成 薬	20% WIN 12,901	3.3% T908 (リン酸緩衝液、 pH=6.5)	289 nm
47.	診 断 用 像 形 成 薬	10% WIN 16,318	2% Tween 80	219 nm
48.	抗 炎 症 薬	3% イブuprofen	2% F68	~250 nm
49.	抗 炎 症 薬	3% イブuprofen	2% F68 (0.1M HCl中)	~375 nm

【0085】これらの例は、この発明の湿式粉碎方法が、基が相違する化学構造を有する、ステロイド類、抗炎症薬、抗新生物薬、放射性医薬および診断像形成薬をはじめとする多種多様の水溶性に乏しい薬物に広範に適用できることを示す。その上、これらの例は、この発明が各種表面変性剤と一緒に、そして多様な表面変性剤濃度で実施できる。

【0086】さらに、実験結果は、この発明に従って調製した粒子が、各種の予期できない、特に高い生体利用効率に関する特性を示したことを明らかにした。例えば、上述のように、この発明によるステロイドAおよびダナゾールを含有する医薬組成物は、驚くべきことに、常法により調製された分散体に比し、7倍および16倍高い生体利用効率を示した。この発明により調製されたWIN 63, 394の水性分散体はWIN 63, 394の通常の分散体に比べた場合、37倍も高い生体利用効率をもたらした。

【0087】これらの分散体は、2方法の交差試験として、絶食状態にある3匹の犬に体重1kg当り5mgのWIN 63, 394用量で投与した。連続的に血液試料を採取し、WIN 63, 394についてHPLCで分析した。相対生体利用効率は、時間に対する濃度について

30 プロットした曲線の下部面積から算出した。この発明の粒状薬物は従来法で調製したより多量の薬物用量と同等の治療効果を達成できるので、前記のように高い生体利用効率が特に有益である。

【0088】それに加え、この発明の粒子を含有する医薬組成物は、改良された用量比と低い変動性（食事をとった場合と絶食の場合の）を示した。さらに、ナプロキセンまたはインドメタシンを含んでなるこの発明の粒子は、経口投与した場合に、従来のナプロキセン製剤およびインドメタシン製剤に比べ かに迅速に作用が開始された。さらにまた、この発明の粒子のあるものは、X線コントラスト組成物として著しく有用であることがわかった。

【0089】

【発明の効果】許容できない汚染を伴わない多種多様の表面変性薬物微小粒子がこの発明によって調製できることが有益な特徴である。従来の乾式粉碎法のような許容できない粉塵レベルをもたらすことなく、表面変性剤と共に湿式粉碎することによる簡便な薬物微小粒子の調製方法が提供されることも、もう一つのこの発明の利点である。

50 【0090】この発明の他の特に有益な特徴は、予期で

(12) 特開平4-295420

21

きない程高い生体利用効率を示す医薬組成物が提供されることがある。さらにまた、この発明の他の有益な特徴は、低い水溶性の薬物を含有し、静注に適する医薬組成物が提供されることにある。

【0091】この発明は、非常に小さな有効平均粒子サイズを有する薬物粒子が、表面変性剤と共に粉碎媒体の存在下で湿式粉碎することにより調製でき、ならびにこのような粒子が安定であり、そし粒子間引力に起因する

22

フロキュレート（または凝集体）をほとんど生じず、さらに予期できないほど高い生体利用効率を示す医薬組成物として製剤できる発見に一部基づく。この発明は、本明細書において、主としてその好ましい用途、すなわち医薬組成物で使用する微小粒子薬物に関して記載してきたが、粒子化粧組成物の調製ならびに画像および磁気記録要素で使用する粒子分散体の調製のような他の用途にも有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 ケネス シー. カンディー  
アメリカ合衆国, ペンシルバニア 19464,  
ボツツタウン, シープ ヒル ロード  
1349

(72)発明者 ジョン エフ. ビシヨツブ  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 14625,  
ロチエスター, コリングワース ドライブ  
153

(72)発明者 デビッド エー. チェカイ  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 14472,  
ホネオイ フォールズ, アマン ロード  
133